

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗：
肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较

冯超, 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 王江云, 庞桦进,
李彦豪

【摘要】 目的 探讨原发性肝癌切除术后行预防性经肝动脉化疗栓塞术(TACE)或化疗灌注术(TAI)的疗效比较。**方法** 回顾性分析 2011 年 6 月—2012 年 6 月行原发性肝癌切除术并在术后 1~3 个月行预防性介入治疗的 79 例患者,研究终点为 2013 年 6 月。病例分为 TACE($n=41$)和 TAI($n=38$)2 组。2 组患者术前年龄、性别、肝功能 Child-Pugh 评分、术前肿瘤直径及 AFP 水平差异均无统计学意义。介入术中导管超选进入肝固有动脉,造影证实无新生肿瘤血管和肿瘤病灶后经导管注入药物,TACE 组采用碘油化疗药物乳剂,TAI 组则采用单纯化疗药物灌注。采用卡方检验比较 2 组的 1 年复发率,Kaplan-Meier 估计法比较无瘤生存期, t 检验比较平均住院日差别。**结果** 79 例患者中共有 11 例患者确认为切除术后复发,总体 1 年复发率为 13.9%,其中 TACE 组 1 年复发率为 12.2%(5/41),TAI 组为 15.8%(6/38),差异无统计学意义($\chi^2=0.213, P=0.645$)。TACE 组平均无瘤生存期为(21.6 ± 1.5)个月,TAI 组为(17.4 ± 3.0)个月,TACE 组明显优于 TAI 组($P=0.038$)。TACE 组平均住院日为(6.3 ± 1.8)d,TAI 组为(5.9 ± 2.1)d,两组差异无统计学意义($P=0.522$)。**结论** 原发性肝癌切除术后行预防性 TACE 或 TAI 的 1 年复发率无差别,但采用 TACE 可望提高患者术后的无瘤生存期。

【关键词】 原发性肝癌;肝癌切除术;肝动脉化疗栓塞术;肝动脉化疗灌注术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-08-0679-04

The preventive transhepatic interventional therapy for primary liver cancer after surgical resection: comparison study between TACE and TAI FENG Chao, ZHAO Jian-bo, CHEN Yong, HE Xiao-feng, ZENG Qing-le, MEI Que-lin, WANG Jiang-yun, PANG Hua-jin, LI Yan-hao. Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510515, China

Corresponding author: ZHAO Jian-bo, E-mail: zhaojianbohgl@163.com

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic efficacy of preventive transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with that of preventive transhepatic arterial infusion (TAI) for patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. **Methods** During the period from June 2011 to June 2012 at authors' hospital, preventive transhepatic interventional therapy was employed in 79 HCC patients within three months after hepatectomy. The followed-up endpoint was in June 2013. The clinical data were retrospectively analyzed. The patients were divided into TACE group ($n=41$) and TAI group ($n=38$). No significant differences in age, sex, preoperative liver function, Child-Pugh scores, tumor size and AFP level existed between the two groups. During interventional procedure, catheterization of proper hepatic artery was performed first, which was followed by angiography in order to clarify that there were no newly-developed

tumor vessels or tumor lesions in the residual liver, then the chemotherapeutic agents were infused through the catheter. The emulsion of iodized oil with chemotherapeutic agent was used in the patients of TACE group, while only chemotherapeutic agent was adopted in the patients of TAI group. By using Chi -

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.08.007

基金项目:2012 年广东省科技计划项目(2012B010200027);2013 年及广州市科技攻关项目;南方医科大学南方医院院长基金(2011B006)

作者单位:510515 广州 广东省南方医科大学南方医院介入科

通信作者:赵剑波 E-mail: zhaojianbohgl@163.com

square test the one-year recurrence rate was determined. Kaplan-Meier estimation method was used to calculate the disease-free survival time, and t test was adopted to estimate the mean hospitalization days. The results were compared between the two groups. **Results** Of the 79 patients, postoperative recurrence was confirmed in 11, and the overall one-year recurrence rate was 13.9%. The one-year recurrence rate of TACE group and TAI group was 12.20% and 15.79% respectively, and no significant difference in one-year recurrence rate existed between TACE group and TAI group ($\chi^2 = 0.213$, $P = 0.645$). The average disease-free survival time of TACE group and TAI group was (21.60 ± 1.52) months and (17.38 ± 3.01) months respectively, the difference between the two groups was of statistical significance ($P = 0.038$). The mean hospitalization days of TACE group and TAI group were (6.30 ± 1.84) days and (5.89 ± 2.08) days respectively, and the difference between the two groups was not statistically significant ($P = 0.522$). **Conclusion** No significant difference in one-year recurrence rate exists between the patients receiving preventive TACE and the patients receiving preventive TAI after hepatectomy for HCC. Nevertheless, preventive TACE can probably improve the disease-free survival time after hepatectomy. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 679-682)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; surgical resection of liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; transhepatic arterial chemotherapeutic agent infusion

外科手术切除是原发性肝癌的主要治疗方法之一,但术后复发是目前影响肝癌患者长期生存的主要因素。肝癌手术后 5 年复发率可高达 60%或更高,即使小肝癌术后复发率亦达 40%左右^[1-4],如何延缓术后复发是当前肝癌综合治疗研究的重点之一。2011 年,我国卫生部原发性肝癌规范化诊治^[5]中指出,肝癌切除术后预防性介入治疗可明显降低肝癌外科切除术后复发率,通过造影检查可检测到经影像学检查或术中都不能发现的部分微小病灶。国内外大多数研究也证明术后给予介入治疗可以预防肿瘤复发、提高术后无瘤生存率^[6-7]。目前最常用的方法是经肝动脉化疗灌注(TAI)和经肝动脉化疗栓塞(TACE)。本研究拟对两者在预防切除术后复发比较作一初探。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2011 年 6 月—2012 年 6 月在我院行外科切除术且术后行预防性介入治疗的原发性肝癌患者。纳入标准包括:①术前影像学检查发现肝脏肿瘤为单个,且肿瘤直径 ≤ 8 cm;②术前影像学检查未发现门静脉或肝静脉癌栓及肿瘤远处转移;③术中完整切除肿瘤,且病理检查证实手术切缘无肿瘤细胞残留;④外科切除术后 1~3 个月行经肝动脉预防性介入治疗,且经动脉造影未发现肿瘤血管和肿瘤染色。

共有 79 例患者符合入组标准,其中男 71 例,女 8 例,年龄 28~71 岁,平均 (47 ± 10) 岁。按介入

术中采用的药物分为 TACE 组($n = 41$)和 TAI 组($n = 38$)。2 组患者术前资料见表 1。

表 1 原发性肝癌切除术前,两组患者基本资料比较

参数	TACE	TAI	统计值	P 值
年龄/岁	48 \pm 9	47 \pm 11	$t = 0.137$	0.892
性别(男/女)	38/5	33/3	$\chi^2 = 0.234$	0.721
肝功能 Child-Pugh 评分	6.15 \pm 1.26	5.82 \pm 0.95	$t = 1.309$	0.194
术前肿瘤大小/cm	4.60 \pm 2.78	4.45 \pm 2.81	$t = 0.832$	0.409

1.2 方法

1.2.1 预防性经肝动脉介入治疗方法 肝动脉预防性介入治疗均安排在患者外科切除术后 1~3 个月进行。介入治疗在 DSA 机(SIEMENS 公司)上进行。采用 Seldinger 技术,经皮股动脉穿刺,首先用 5 F 肝管(Cook 公司)插管至肝固有动脉常规造影,在确认无肿瘤血管和肿瘤病灶后行经肝动脉介入治疗,方法为 TACE 或 TAI。TACE 为将化疗药物与碘油 2 ml 混合制成化疗栓塞乳剂经导管注入。TAI 组则仅行肝动脉灌注化疗。化疗药物包括奥沙利铂 50 mg、表柔比星 10 mg。

1.2.2 随访及观察指标 回顾性随访时间截止于 2013 年 6 月。确定出现肝内病灶复发或出现远处转移为随访终点。复发诊断标准为:B 超、CT、MRI 或肝动脉造影等,任何影像学检查发现肝脏占位性病变,符合原发性肝癌特征,确认切除术后复发。影像学检查均未发现肝脏占位性病变,术后血清 AFP 再次上升至 $> 200 \mu\text{g/L}$,排除活动性肝病或妊娠,也认为肝癌切除术后复发。无瘤生存时间为外科切除术日与复发日期之间隔,以月为单位计算。同时记录 2 组患者住院天数。

1.3 统计方法

Kaplan-Meier 估计法计算累计无瘤生存期,率的比较采用 χ^2 检验,计数资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计软件采用 SPSS13.0。

2 结果

随访 79 例患者中 11 例复发,其中 7 例为肝内复发,4 例为肝内复发并远处转移,1 年复发率为 13.9%。其中 TACE 组术后 1 年 5 例复发,复发率为 12.2%,TAI 组术后 6 例复发,复发率为 15.8%,二组行卡方检验差异无统计意义 ($\chi^2 = 0.213, P = 0.645$)。

TACE 组术后平均无瘤生存期为 (21.60 ± 1.52) 个月,TAI 组为 (17.38 ± 3.01) 个月,2 组差别显著,TACE 组明显长于 TAI 组 ($P = 0.038$)。Kaplan-Meier 无瘤生存曲线亦显示 TACE 组患者无瘤生存期优于 TAI 组(图 1)。

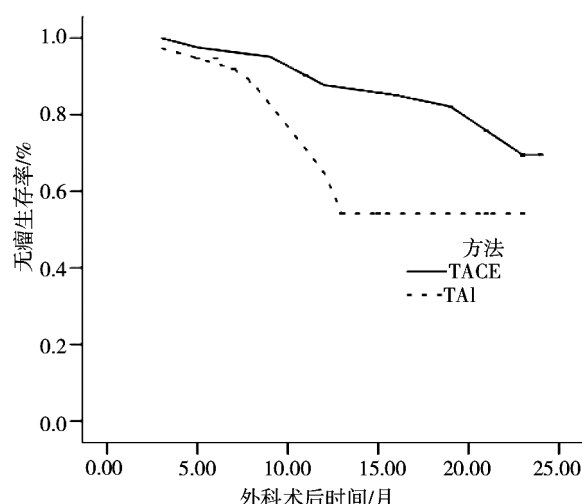


图 1 TACE 组与 TAI 组 Kaplan-Meier 无瘤生存曲线

TACE 组平均住院日为 (6.30 ± 1.84) d, TAI 组为 (5.89 ± 2.08) d, 两组差异无统计学意义 ($t = 0.646, P = 0.522$)。

3 讨论

外科切除是早期肝癌的有效方法,但远期疗效尚不满意,其中复发是影响疗效的主要原因^[2,8]。肝癌切除术后复发原因取决于其恶性生物学特性,随着癌细胞的增殖,细胞黏附分子不断分泌,进入血液和周围的器官组织,给恶性肿瘤细胞生长提供了有利条件微环境^[9],产生了有利于肿瘤停留,增殖的环境,从而使得肿瘤再次复发。从临床角度分析,术前肿瘤在肝实质内侵袭性生长形成微卫星病灶,肝

切缘距肿瘤边缘较近或肝癌的边界不清楚使术后癌细胞残留,术中操作时对肿瘤的挤压使原局限于肿瘤内的癌栓脱落,沿门静脉形成肝内转移等可能是术后早期复发的原因^[10-12]。为了降低复发率,有在术前行介入治疗,但有学者认为其会延误手术时间,虽能使肿瘤坏死,同时有导致肿瘤细胞脱落播散的机会。因此,认为术前介入治疗并不可取。如何抑制或者杀灭这些肝内微小癌灶,是提高术后无瘤生存率、改善手术疗效,尤其是远期疗效的一个重要问题。

荟萃分析评价肝癌切除术后 4 种治疗模式:术前 TACE、术后 TACE、全身化疗、全身化疗加 TACE,结果显示只有术后辅助性 TACE 能明显改善 1、2、3 年存活率和减少复发率。从本研究中可以看出外科切除术后行预防性介入治疗可明显改善患者 1 年无瘤生存期。推测其作用是化疗药物经肝动脉灌注在肝组织中的浓度高于全身浓度的 100 ~ 400 倍,而瘤区的药物浓度又是正常肝组织的 5 ~ 10 倍,这样既增强了抗肿瘤效应,又减轻了全身不良反应。肿瘤细胞未形成固定的营养血管之前,易于被化疗药物杀伤。同时,碘化油可阻断肝癌的血供使瘤体严重缺血坏死进而纤维化、缩小。TACE 还有助于刺激机体免疫效应,提高机体抗肿瘤能力。另外某些化疗药物可以改变肝炎—肝硬化—肝癌的病理程序使肿瘤细胞停于中期分裂并有抑制肝细胞纤维化和修复病变肝细胞的作用阻止肝硬化结节细胞的增生和癌变。术后 TACE 可抑制可能的微转移和未能切除干净的微小病灶起到预防复发作用^[13],同时亦可通过造影及早发现和治疗经影像学检查或术中探查都不能发现的部分微小病灶和复发灶,有助于杀灭这些扩散的癌细胞或者残存的术中难以发现的癌细胞。Ren 等^[14]认为对伴复发高危因素(大肝癌、多结节、脉管侵犯)的肝癌患者,根治术后辅助性 TACE 组 1、3、5 年存活率分别为 89.67%、61.28%、44.36%,与单纯手术组有显著差异。部分学者认为肝癌术后 1 ~ 2 年复发率达到峰值,这个时间是肝癌切除术后复发和转移的危险时期^[15-16]。因此若在外科切除术后 1 ~ 3 个月内行 TACE 术可明显降低患者术后复发率,从而进一步改善患者的生活质量,延长生存期。

本研究结果显示虽然 2 组患者的 1 年复发率差异无统计学意义,但 TACE 组患者无瘤生存时间明显优于 TAI 组,而且 2 组患者住院天数差异无统计学意义,说明 TACE 在改善术后疗效的同时,并

没有增加患者的住院天数,所以建议切除术后的预防性介入治疗采用 TACE 方式。

本课题不足之处为:① 本回顾性分析中所研究样本例数较少,未能进行切除术前的危险因素分层,例如肝硬化时间长短,术前 AFP 值,肿瘤数目多少,有无门脉浸润等。② 本次研究随访时间较短,相信随着时间的延长,2 组之间复发率的差异可望呈现。

[参考文献]

- [1] 吴孟超. 原发性肝癌外科综合治疗的现状和展望 [J]. 中华外科杂志, 2004, 42: 13 - 15.
- [2] 吴孟超, 陈 汉, 沈 锋. 原发性肝癌的外科治疗 5 524 例报告(英文)[J]. 中华外科杂志, 2001, 06: 4 - 8.
- [3] Chang CH, Chau GY, Lui WY, et al. Long - term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver [J]. Arch Surg, 2004, 139: 320 - 325; discussion 326.
- [4] Tung - Ping PR, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2000, 232: 10 - 24.
- [5] 中华人民共和国. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 10: 929 - 946.
- [6] Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids; a literature review and meta analysis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 395 - 402.
- [7] 王 捷, 徐黎耀. 肝癌术后复发防治的近期进展[J]. 外科理论与实践, 2010, 15: 227 - 231.
- [8] Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence [J]. Ann Surg, 2003, 237: 536 - 543.
- [9] Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9: 285 - 293.
- [10] 李 波. 复发肝癌诊治现状及策略 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 05: 469 - 473.
- [11] 肖运平, 肖恩华. 介入治疗在防治肝癌术后复发中的作用及进展[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 831 - 834.
- [12] 杨 林, 秦建民. 原发性肝癌术后复发与转移的非手术治疗现状与进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2011, 23: 170 - 173.
- [13] Cheng HY, Wang X, Chen D, et al. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma[M]. 2005: 3644 - 3646.
- [14] Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, et al. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 2791 - 2794.
- [15] Du Y, Su T, Ding Y, et al. Effects of antiviral therapy on the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection or liver transplantation[J]. Hepat Mon, 2012: e6031.
- [16] 徐国斌, 易广新, 熊 斌, 等. 原发性肝癌术后早期肝内复发转移 36 例的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 325 - 328.

(收稿日期:2013-12-09)
(本文编辑:俞瑞纲)